

Nouveaux benzo-cyclohepta-thiophènes et leur préparation. (Invention : Ernst JUCKER, Anton EBNÖTHER, Jean-Michel BASTIAN, Erwin Rissi et André STOLL.)

Société dite : SANDOZ S.A. résidant en Suisse.

(Brevet principal pris le 10 août 1965.)

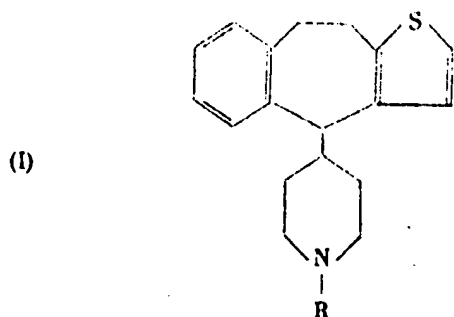
Demandée le 2 novembre 1966, à 15^h 3^m, à Paris.

Délivrée par arrêté du 26 février 1968.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 14 du 5 avril 1968.)

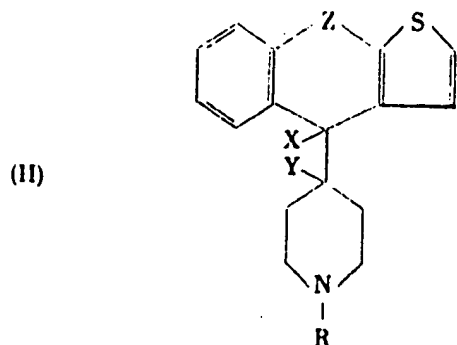
(Demande de brevet additionnel déposée en Suisse le 3 novembre 1965, sous le n° 15.192/65, aux noms de MM. Ernst JUCKER, Anton EBNÖTHER, Jean-Michel BASTIAN, Erwin Rissi et André STOLL.)

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés du 9.10 - dihydro - 4H - benzo [4.5] cyclohepta [1.2 - b] thiophène répondant à la formule générale I



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou le groupe méthyle, ainsi que les sels d'addition que forment ces composés avec des acides.

L'invention concerne également un procédé permettant de préparer ces nouveaux composés, procédé selon lequel on réduit des dérivés du 4H - benzo [4.5] cyclohepta [1.2-b] thiophène répondant à la formule général II



dans laquelle R a la signification indiquée ci-dessus, Z représente le groupement $-CH_2-CH_2-$ ou le groupement $-CH=CH-$, X représente le groupe hydroxylique et Y un atome d'hydrogène, ou encore X et Y forment ensemble une seconde liaison, avec l'acide iodhydrique et le phosphore rouge en chauffant, on isole de manière connue les produits de réduction formés et on les transforme éventuellement, par traitement avec des acides minéraux ou organiques en leurs sels d'addition d'acides.

Les corps de départ répondant à la formule II sont des 4H - benzo [4.5] cyclohepta [1.2-b] thiophènes ou leurs dérivés dihydrogénés en 9.10, qui portent, en position 4, un groupe 4 - pipéridylidène ou 1 - méthyl - 4 - pipéridylidène, ou à la fois un groupe 4 - pipéridyle ou 1 - méthyl - 4 - pipéridyle et un groupe hydroxylique.

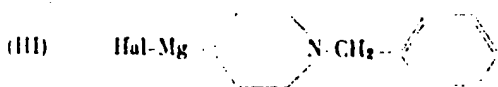
Le procédé de l'invention peut être réalisé avantageusement de la façon suivante : on chauffe à reflux pendant une durée de une demi-heure à 3 heures une solution d'un composé de formule II dans l'acide acétique glacial avec du phosphore rouge et de l'acide iodhydrique. Après filtration du mélange réactionnel et évaporation du filtrat on reprend le résidu en présence d'alcali, par exemple en présence d'une solution à 20 % d'hydroxyde de sodium, par un solvant organique, par exemple le chlorure de méthylène. On élimine l'iode de la phase organique au moyen de thiosulfate de sodium, puis on isole le produit final cherché de manière connue et on le purifie, de préférence par transformation en un sel approprié.

Comme sels préférés on citera par exemple les chlorhydrates, les bromhydrates, les phosphates, les

sulfates, les acétates, les malonates, les fumarates, les maléates, les tartrates, les oxalates, les malates, les hexahydrobenzoates, les benzène-sulfonates et les *p*-toluène-sulfonates.

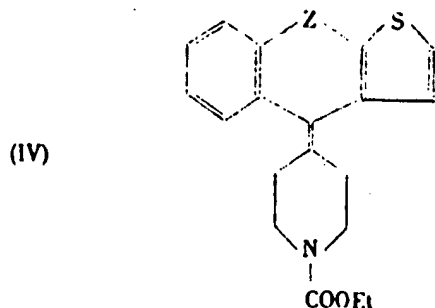
Les corps de départ répondant à la formule II dans laquelle R désigne l'hydrogène sont des composés nouveaux. On peut les préparer par les méthodes suivantes.

On fait réagir la III : benzo [1.5] cyclohepta [1.2-*b*] thiophène - 4 - one ou son dérivé dihydrogéné en 9.10 avec le composé de Grignard répondant à la formule III



dans laquelle Hal représente le chlore, le brome ou l'iode, on hydrolyse le produit réactionnel de manière à le convertir en dérivé du 4H - benzo [1.5] cyclohepta [1.2-*b*] thiophène répondant à la formule II dans laquelle R désigne le groupe benzyle, X le groupe hydroxyle et Y un atome d'hydrogène, et on élimine le groupe benzyle par hydrogénation catalytique. On peut ensuite enlever une molécule d'eau du composé formé : il se forme alors les corps de départ répondant à la formule II dans laquelle X et Y forment ensemble une seconde liaison.

Les corps de départ répondant à la formule II dans laquelle R désigne l'hydrogène et X et Y forment ensemble une seconde liaison peuvent aussi être préparés de la façon suivante : à une solution d'un ester chloroformique, par exemple de chloroformiate d'éthyle, dans un solvant organique inerte anhydre, de préférence dans le benzène, le toluène, le tétra-chlorure de carbone ou le tétrahydrofurane, on ajoute, à la température ambiante, un composé répondant à la formule II dans laquelle R désigne le groupe méthyle et X et Y forment ensemble une seconde liaison, composé qui se trouve en solution dans le même solvant. On chauffe le mélange à l'ébullition à reflux pendant 1 à 3 heures ou on laisse le mélange réactionnel reposer pendant plusieurs heures à la température ambiante. Le composé de formule IV



qui se forme comme produit intermédiaire est isolé et purifié par des méthodes connues. Le groupe

alcoyloxycarbone est ensuite remplacé par un atome d'hydrogène, par une réaction d'hydrolyse. Cette hydrolyse peut être effectuée en milieu alcalin ou en milieu acide, par exemple avec de l'hydroxyde de potassium dans un alcool inférieur ou avec une solution aqueuse à 48 % d'acide bromhydrique.

Les composés de formule I présentent, tant *in vitro* que *in vivo*, de puissants effets histaminolytiques, anti-sérotinine et également anticholinergiques. De plus, ils exercent une légère action sédative. Ils peuvent être utilisés en thérapeutique comme anti-histaminiques et anti-allergiques contre les allergies d'origines diverses, par exemple l'urticaire, la rhinite allergique, les réactions d'hypersensibilité ou l'asthme bronchique. Ils sont de préférence administrés sous forme de leurs sels hydrosolubles, acceptables du point de vue physiologique, à une dose quotidienne comprise entre 10 et 200 mg.

Il est bien entendu que la présente invention ne concerne pas les corps décrits lorsqu'ils sont utilisés en thérapeutique.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Toutes les températures y sont exprimées en degrés Celsius et sont données non corrigées.

Exemple 1. — 4 - (4 - pipéridyl) - 9.10 - dihydro - 4H - benzo [1.5] cyclohepta [1.2-*b*] thiophène.

On chauffe à l'ébullition à reflux pendant 1 heure et demie un mélange de 3,0 g de 4 - (4 - pipéridylidène) - 9.10 - dihydro - 4H - benzo [1.5] cyclohepta [1.2-*b*] thiophène, 3,0 g de phosphore rouge et 16 ml d'acide iodhydrique à 56 % dans 100 ml d'acide acétique glacial, on filtre à chaud et on évapore le filtrat sous pression réduite. On dissout le résidu dans un mélange de 50 ml d'une lessive de soude caustique à 20 % et 50 ml de chlorure de méthylène, on sépare la phase organique et on soumet la partie aqueuse à deux extractions supplémentaires avec du chlorure de méthylène. On lave la solution globale de chlorure de méthylène à deux reprises avec une solution à 5 % de thio-sulfate de sodium et à deux reprises avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on chasse le solvant par évaporation. Le 4 - (4 - pipéridyl) - 9.10 - dihydro - 4H - benzo [1.5] cyclohepta [1.2-*b*] thiophène obtenu fond à 122-125° après avoir été recristallisé dans l'acétone.

Hydrogéné - oxalate.

A une solution de 0,9 g de la base dans 15 ml d'acétone on ajoute une solution de 0,45 g d'hydrate d'acide oxalique dans 15 ml d'acétone. Après avoir concentré la solution à 10 ml et l'avoir refroidie par de la glace on sépare par filtration l'hydrogéné - oxalate qui a précipité et on le recristallise dans l'acétone. Il fond alors à 255-259° (en se décomposant).

Le 4 - (4 - pipéridylidène) - 9.10 - dihydro-

III - benzo [4.5] cyclohepta [1.2-*b*] thiophène utilisé comme corps de départ se prépare de la manière suivante.

a. A une solution de 12,4 g de chloroformate d'éthyle dans 50 ml de benzène absolu on ajoute goutte à goutte, en 1 heure, une solution de 11,5 g de 4 - (1 - méthyl - 4 - pipéridylidène) - 9,10 - dihydro - III - benzo [4.5] cyclohepta [1.2-*b*] thiophène dans 50 ml de benzène absolu. Ensuite on chauffe la solution réactionnelle à l'ébullition pendant encore 2 heures, tout en l'agitant, puis, lorsqu'elle est refroidie, on la lave trois fois avec de l'acide chlorhydrique normal, puis encore deux fois à l'eau, et on la sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant on recristallise le résidu dans une fraction d'hexane bouillant à 67-69°. Le 4 - (1 - éthoxycarbonyl - 4 - pipéridylidène) - 9,10 - dihydro - III - benzo [4.5] cyclohepta [1.2-*b*] thiophène pur fond à 116-117°.

b. On chauffe à l'ébullition pendant 30 minutes, dans une atmosphère d'azote, une solution de 10,0 g de 4 - (1 - éthoxycarbonyl - 4 - pipéridylidène) - 9,10 - dihydro - III - benzo [4.5] cyclohepta [1.2-*b*] thiophène dans 180 ml d'acide bromhydrique à 48 %. On verse la solution encore chaude dans 1 500 ml d'eau glacée et on alcalinise la solution obtenue avec une lessive de soude caustique. Après plusieurs extractions au chlorure de méthylène on lave l'extract organique global avec de l'eau et on le sèche sur sulfate de sodium. Ensuite on chasse le solvant par évaporation et on recristallise le résidu dans l'acétone. Le 4 - (4 - pipéridylidène) - 9,10 - dihydro - III - benzo [4.5] cyclohepta [1.2-*b*] thiophène fond à 130-131°.

Exemple 2. — 4 - (1 - méthyl - 4 - pipéridyl) - 9,10 - dihydro - III - benzo [4.5] cyclohepta [1.2-*b*] thiophène.

a. En opérant comme décrit à l'exemple 1 et en partant de 2,0 g de 4 - (1 - méthyl - 4 - pipéridylidène) - 9,10 - dihydro - III - benzo [4.5] cyclohepta [1.2-*b*] thiophène, 2,0 g de phosphore rouge, 10,6 ml d'acide iodhydrique à 56 % et 60 ml d'acide acétique glacial on obtient le 4 - (1 - méthyl - 4 - pipéridyl) - 9,10 - dihydro - III - benzo [4.5] cyclohepta [1.2-*b*] thiophène qui, après avoir été recristallisé dans l'éther de pétrole, fond à 127-129°.

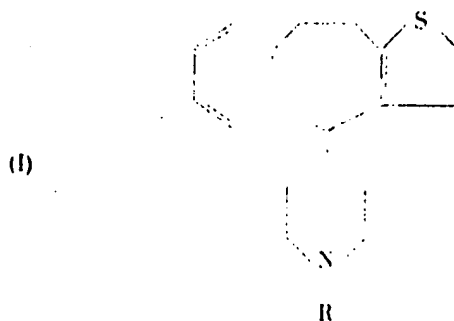
Hydrogéné - oxalate.

Ce sel cristallise, dans l'éthanol à 95 %, avec 1 molécule d'eau : il fond à 175-177° (avec décomposition).

b. A partir de 2,3 g de 4 - (1 - méthyl - 4 - pipéridyl) - 9,10 - dihydro - III - benzo [4.5] cyclohepta [1.2-*b*] thiophène - 4 - ol, 2,0 g de phosphore rouge, 10,6 ml d'acide iodhydrique à 56 % et 60 ml d'acide acétique glacial on peut également préparer, selon les indications données à l'exemple 1, le composé mentionné dans le titre.

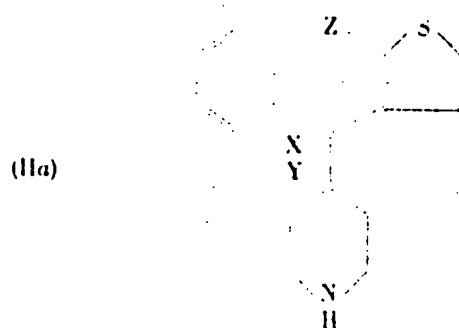
RÉSUMÉ

La présente invention comprend notamment :
1° A titre de produits industriels nouveaux :
a. Les dérivés du III - benzo [4.5] cyclohepta [1.2-*b*] thiophène répondant à la formule générale I



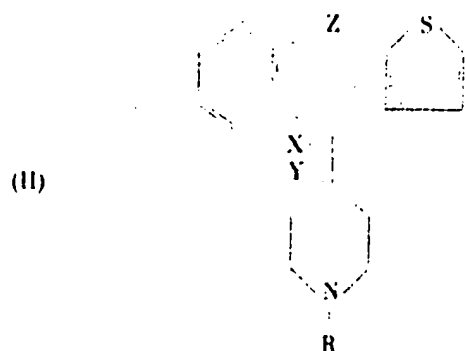
dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou le groupe méthyle, ainsi que leurs sels d'addition d'acides :

b. Les composés répondant à la formule IIa



dans laquelle Z représente le groupe -CH₂-CH₂- ou le groupement -CH=CH-, X représente le groupe hydroxyle et Y un atome d'hydrogène, ou encore X et Y forment ensemble une seconde liaison.

2° Un procédé de préparation des composés de formule I spécifiés sous 1°a, procédé selon lequel on réduit, en chauffant, des dérivés du III - benzo [4.5] cyclohepta [1.2-*b*] thiophène répondant à la formule générale II



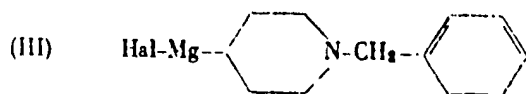
dans laquelle R, Z, X et Y ont les signification données sous 1°, au moyen de l'acide iodhydrique et du phosphore rouge, on isole de manière connue les produits de réduction formés et on les

[91.084/1.447.527]

— 4 —

transforme éventuellement, par traitement avec des acides minéraux ou organiques, en leurs sels d'addition correspondants.

3° Un procédé de préparation des composés de formule IIa spécifiés sous 1°b, selon lequel on fait réagir la 4H - benzo - [4.5] cyclohepta [1.2-b] thiophène - 4 - one ou son dérivé dihydrogéné en position 9.10 avec un composé de Grignard répondant à la formule III



dans laquelle Hal représente le chlore, le brome ou l'iode, on hydrolyse le produit de réduction pour le convertir en dérivé du 4H - benzo [4.5] cyclohepta [1.2-b] thiophène répondant à la formule II dans laquelle R désigne le groupe benzyle, X le groupe hydroxylique et Y un atome d'hydrogène, on élimine le groupe benzyle par hydrogénation catalytique et on traite éventuellement les composés obtenus par des agents déshydratants.

Société dite : SANDOZ S. A.

Par procuration :

J. CASANOVA (Cabinet ARMENGAUD jeune)